

Recombination á-interferon gelatin injection**Patent number:** CN1466993**Publication date:** 2004-01-14**Inventor:** ZHAO HUILIN (CN); HOU XUFENG (CN); SU DONGMEI (CN)**Applicant:** SHENYANG SUNSHINE PHARMACEUTIC (CN)**Classification:****- international:** **A61K9/00; A61K38/21; A61P15/02; A61P31/12; A61K9/00; A61K38/21; A61P15/00; A61P31/00; (IPC1-7): A61K38/21; A61K9/00; A61P15/02; A61P31/12****- european:****Application number:** CN20020132574 20020711**Priority number(s):** CN20020132574 20020711**Also published as:** CN1179750C (C)**Report a data error here****Abstract of CN1466993**

A recombinant human alpha-interferon gel in the injection for treating the viral vagina diseases of woman contains the recombinant human alpha-interferon as active component, the carbomer as the gel matrix, the antiseptic compatible with interferon, the sodium hydroxide or triethanolamine as neutralizer of carbomer, and water. Its advantages are no irritation and pollution to clothes, and no any by-effect.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 38/21

A61K 9/00 A61P 31/12

A61P 15/02



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02132574. X

[43] 公开日 2004 年 1 月 14 日

[11] 公开号 CN1466993A

[22] 申请日 2002.7.11 [21] 申请号 02132574. X
[71] 申请人 沈阳三生制药股份有限公司
地址 110027 辽宁省沈阳市经济技术开发区
十号路 1 甲 3 号
[72] 发明人 赵会林 侯绪凤 苏冬梅

[74] 专利代理机构 沈阳科威专利代理有限责任公
司
代理人 杨 滨

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 重组人 α 型干扰素凝胶推射剂

[57] 摘要

一种用于治疗女性病毒性阴道疾病的重组人 α 型干扰素凝胶推射剂，其技术要点是含有一定量的下述成份：为活性成份的重组人 α 型干扰素、为凝胶基质的卡波沫、含与干扰素无配伍禁忌的防腐剂、为卡波沫树脂中和剂的氢氧化钠或三乙醇胺；余量为水。其特点是重组人 α 型干扰素制备成稳定的水溶性凝胶，灌装于一次性使用推注器中，制备成重组人 α 型干扰素凝胶推射剂，用于病毒性妇科炎症。具有使用安全、方便、无刺激，不污染衣物等特点。本发明还具有生产工艺简单、保存期长、使用方便、无任何副作用等优点。

ISSN 1008-4274

1、一种用于治疗女性病毒性阴道疾病的重组人 α 型干扰素凝胶推射剂，其特征是含有下述成份和重量百分比：

- (1)为活性成份的重组人 α 型干扰素 500~20,000,000 国际单位/克；
- (2)为凝胶基质的卡波沫 0.3-2%；
- (3)含与干扰素无配伍禁忌的防腐剂 0.02-10%；
- (4)为卡波沫树脂中和剂的氢氧化钠或三乙醇胺 0.1-5%；
- (5)余量为水并补足 100%。

2、根据权利要求 1 所述的干扰素凝胶推射剂，其特征是还含有下述成份及重量百分比：为保湿剂的甘油 5%~40%。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的干扰素凝胶推射剂，其特征是还含有下述成份及重量百分比：为金属离子螯和剂的乙二氨四乙酸二钠，含有 0.001%~0.2%。

4、根据权利要求 1 所述的干扰素凝胶推射剂，其特征是还含有下述成份及重量百分比：含与干扰素无配伍禁忌的抗氧化剂，含 0.0001%~1%。

5、根据权利要求 4 中所述的干扰素凝胶推射剂，其特征是抗氧化剂为硫代硫酸钠、半胱氨酸、蛋氨酸中的一种或两种以上的结合。

6、根据权利要求 1 所述的干扰素凝胶推射剂，其特征是还含有下述成份及重量百分比：含与干扰素无配伍禁忌的透皮促进剂，该透皮促进剂为乙醇、甘油、异丙醇、甘胆酸盐、尿素、环状糊精或/和吐温

-80，含 0.001%~40%。

7、根据权利要求 1 中所述的干扰素凝胶推射剂，其特征是重组人 α 型干扰素为重组人干扰素 $\alpha 1b$ 、重组人干扰素 $\alpha 2a$ 或重组人干扰素 $\alpha 2b$ 。

8、根据权利要求 1 中所述的干扰素凝胶推射剂，其特征是：防腐剂为对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯中的一种或两种以上的结合，其重量百分比为 0.02%~0.25%。

9、根据权利要求 1 中所述的干扰素凝胶推射剂，其特征是防腐剂也可以是苯甲醇，其重量百分比为 0.05%~10%。

10、根据权利要求 1 中所述的干扰素凝胶推射剂，其特征是卡波沫为卡波沫 934，卡波沫 940，卡波沫 941，卡波沫 971，卡波沫 980，卡波沫 974 或卡波沫 981。

重组人 α 型干扰素凝胶推射剂

技术领域

本发明涉及一种治疗妇科疾病的重组人 α 型干扰素凝胶推射剂。干扰素是一种重要的细胞活性因子，具有抗病毒、免疫调节、激素样活性、抗肿瘤等生物活性。临床上已广泛用于抗病毒感染，治疗肿瘤和活化免疫细胞发挥免疫调解作用等。

背景技术

由单纯疱疹病毒和人乳头瘤病毒引起的慢性宫颈炎（宫颈糜烂）是妇科的常见疾病，是女性生殖系统最多发的一种炎症。目前，已上市销售的用于治疗妇科病毒性炎症的干扰素制剂为栓剂，采用明胶-甘油基质或采用脂溶性基质，阴道用药不很方便，溶解流出物污染衣物。采用明胶-甘油为基质生产干扰素栓剂，需要采用 50℃左右的高温，不利于保持干扰素的生物活性。

发明内容

本发明的目的是提供一种稳定的重组人 α 型干扰素凝胶推射剂的配方和剂型。本发明中采用卡波沫为凝胶基质，因此有很好的生物相融性和粘附性，能够提高有效成份的生物利用度。而且以卡波沫为基质，加工工艺简单、温和，有助于保持干扰素的生物活性。

本发明的目的是这样实现的：是用于治疗女性病毒性阴道疾病的重组人 α 型干扰素凝胶剂，其特征是含有下述成份和重量百分比：

- (1)为活性成份的重组人 α 型干扰素 500~20,000,000 国际单位/克;
- (2)为凝胶基质的卡波沫 0.3-2%;
- (3)含与干扰素无配伍禁忌的防腐剂 0.02-10%;
- (4)为卡波沫树脂中和剂的氢氧化钠或三乙醇胺 0.1-5%;
- (5)余量为水并补足 100%。

本发明的重组人 α 型干扰素为重组人干扰素 $\alpha 1b$ 、重组人干扰素 $\alpha 2a$ 或重组人干扰素 $\alpha 2b$ 。

本发明所选用的防腐剂可以采用对羟基苯甲酸甲酯、或采用对羟基苯甲酸乙酯、或采用对羟基苯甲酸丙酯、或采用对羟基苯甲酸丁酯，也可以采用上述两种或两种以上的、任意配比的组合，使用浓度为 0.02%~0.25%。是一类很有效的防腐剂，无毒、无味、无臭、不挥发、化学性质稳定。

本发明的防腐剂也可以是苯甲醇，对革兰氏阳性菌及对革兰氏阴性菌均有效，其重量百分比为 0.05%~10%。

甘油为药物制剂常用保湿剂，应用浓度范围（重量百分比）在 5%~40%。

本发明中采用氢氧化钠做中和剂，本发明中也可采用三乙醇胺做中和剂，用量为 0.1-5%；用于中和卡波沫树脂形成凝胶。

本发明的乙二氨四乙酸二钠为金属离子螯和剂，微量金属离子对自动氧化反应有显著催化作用，可以加入金属离子螯和剂抑制自动氧化反应的发生。

本发明选用含与干扰素无配伍禁忌的抗氧化剂，具体选用的抗氧化剂可以采用硫代硫酸钠、或采用半胱氨酸、或采用蛋氨酸，也可以采用

上述任意两种或两种以上的、任意配比的组合，使用浓度（重量百分比）在 0.0001%~1%。

本发明所选用的透皮促进剂是含与干扰素无配伍禁忌的透皮促进剂，该透皮促进剂为乙醇、甘油、异丙醇、甘胆酸盐、尿素、环状糊精或吐温-80 的任意一种，也可以采用上述两种或两种以上的、任意配比的组合，使用浓度（重量百分比）为 0.001%~40%，可以增加活性成份的透皮吸收。

本发明的卡波沫可以为卡波沫 934，卡波沫 940，卡波沫 941，卡波沫 971，卡波沫 980，卡波沫 974 或卡波沫 981。

重组人 α 型干扰素凝胶制备过程：按比例取水，加入防腐剂，搅拌，溶解后加入卡波沫，搅拌溶解后加入中和剂中和，形成凝胶，加入重组人 α 型干扰素，搅拌，混合均匀。其它成份的加入顺序根据其性质而确定。乙二氨四乙酸二钠、乙醇、甘油、异丙醇、硫代硫酸钠可在卡波沫树脂中和之前加入溶液中再进行中和，形成凝胶。半胱氨酸、蛋氨酸、甘胆酸盐、尿素、环状糊精、吐温-80 可以与未中和的卡波沫起絮凝反应，需要在卡波沫树脂中和之后再加入凝胶中混合。

本发明所提供的一种重组人 α 型干扰素新剂型，应用时，将重组人 α 型干扰素凝胶灌装于推注器中，制成重组人 α 型干扰素凝胶推射剂。

本发明由于采用卡波沫为基质，加工工艺简单、温和，在室温条件下就可以生产，有利于保持干扰素的生物活性。本发明中将重组人 α 型干扰素制成稳定的几乎无色的半透明水溶性凝胶，灌装于符合女性阴道生理结构的一次性使用的推注器中，使用安全、方便，不污染衣物。应

用干扰素治疗慢性宫颈炎，疗效确切，而且还具有生产工艺简单、保存期长、使用方便、无任何副作用等优点。

具体实施方式

下面将通过实施例对本发明做进一步说明，但下述的实例仅仅是本发明其中的例子而已，并不代表本发明所限定的权利范围。

实施例 1:

| 成份 | 含量（重量%） |
|-------------------|--------------|
| 卡波沫 934 | 0.5% |
| 10%氢氧化钠 | 2% |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.2% |
| 重组人 α 型干扰素 | 33.3 万国际单位/克 |
| 水 | 补足 100% |

取水，加入对羟基苯甲酸甲酯，溶解后加入卡波沫，溶解后，加入氢氧化钠溶液，中和，形成凝胶。加入重组人 α 型干扰素，混合均匀，灌装于推注器中。

实施例 2:

| 成份 | 含量（重量%） |
|----------|---------|
| 卡波沫 934 | 0.5% |
| 10%氢氧化钠 | 2% |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.18% |
| 对羟基苯甲酸丙酯 | 0.02% |
| 甘油 | 10% |

| | |
|-------------------|-----------|
| 乙二氨四乙酸二钠 | 0.02% |
| 重组人 α 型干扰素 | 1 万国际单位/克 |
| 水 | 补足 100% |

取水，加入甘油，溶解后加入对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯，溶解后加入乙二氨四乙酸二钠，溶解后加入卡波沫，溶解后，加入氢氧化钠溶液，中和，形成凝胶。加入重组人 α 型干扰素，混合均匀，灌装于推注器中。

实施例 3:

| 成份 | 含量（重量%） |
|-------------------|------------|
| 卡波沫 940 | 0.5% |
| 10%氢氧化钠 | 2% |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.2% |
| 乙醇 | 10% |
| 硫代硫酸钠 | 0.02% |
| 重组人 α 型干扰素 | 10 万国际单位/克 |
| 水 | 补足 100% |

取水，加入乙醇，溶解后加入对羟基苯甲酸甲酯，溶解后加入硫代硫酸钠，溶解后加入卡波沫，溶解后，加入氢氧化钠溶液，中和，形成凝胶。加入重组人 α 型干扰素，混合均匀，灌装于推注器中。

上述例 1-3 的重组人 α 型干扰素在 2~8℃ 稳定性，

详见下表：

| | 干扰素活性 ($\times 10^5$ IU/ g) | | |
|-------|------------------------------|-------|-------|
| 考察时间 | 实施例 1 | 实施例 2 | 实施例 3 |
| 0 月 | 3.43 | 1.08 | 10.50 |
| 3 个月 | 3.44 | 1.10 | 10.35 |
| 6 个月 | 3.39 | 1.06 | 10.40 |
| 9 个月 | 3.40 | 1.06 | 10.55 |
| 12 个月 | 3.41 | 1.08 | 10.40 |
| 15 个月 | 3.40 | 1.04 | 10.50 |

结论：干扰素活性在 2~8℃ 存放 15 个月内，活性保持不变；长期考察还在进行中。

实施例 4：

| 成份 | 含量 (重量%) |
|-------------------|------------|
| 卡波沫 974 | 0.4% |
| 10%氢氧化钠 | 2% |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.2% |
| 甘油 | 10% |
| 吐温-80 | 0.1% |
| 尿素 | 0.5% |
| 硫代硫酸钠 | 0.02% |
| 重组人 α 型干扰素 | 35 万国际单位/克 |
| 水 | 补足 100% |

取水，加入甘油，溶解后加入对羟基苯甲酸甲酯，溶解后加入硫代硫酸钠，溶解后加入卡波沫，溶解后，加入氢氧化钠溶液，中和，形成凝胶。加入重组人 α 型干扰素，混合均匀，灌装于推注器中。

实施例 5:

| 成份 | 含量（重量%） |
|-------------------|------------|
| 卡波沫 941 | 0.5% |
| 三乙醇胺 | 1% |
| 异丙醇 | 10% |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.2% |
| 硫代硫酸钠 | 0.02% |
| 重组人 α 型干扰素 | 50 万国际单位/克 |
| 水 | 补足 100% |

取水，加入异丙醇，溶解后加入对羟基苯甲酸甲酯，溶解后加入硫代硫酸钠，溶解后加入卡波沫，溶解后，加入三乙醇胺，中和，形成凝胶。加入重组人 α 型干扰素，混合均匀，灌装于推注器中。

实施例 6:

| 成份 | 含量（重量%） |
|----------|---------|
| 卡波沫 981 | 0.5% |
| 三乙醇胺 | 1% |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.2% |
| 甘胆酸盐 | 0.01% |
| 半胱氨酸 | 0.01% |

重组人 α 型干扰素 100 万国际单位/克

水 补足 100%

取水，加入对羟基苯甲酸甲酯，溶解后加入卡波沫，溶解后，加入三乙醇胺，中和，形成凝胶。加入甘胆酸盐、半胱氨酸，混匀后加入重组人 α 型干扰素，混合均匀，灌装于推注器中。

实施例 7:

| 成份 | 含量（重量%） |
|-------------------|-------------|
| 卡波沫 971 | 0.5% |
| 三乙醇胺 | 1% |
| 苯甲醇 | 10% |
| 尿素 | 1% |
| 半胱氨酸 | 0.01% |
| 重组人 α 型干扰素 | 140 万国际单位/克 |
| 水 | 补足 100% |

取水，加入苯甲醇，溶解后加入卡波沫，溶解后，加入三乙醇胺，中和，形成凝胶。加入尿素、半胱氨酸，混匀后加入重组人 α 型干扰素，混合均匀，灌装于推注器中。

实施例 8:

| 成份 | 含量（重量%） |
|---------|---------|
| 卡波沫 971 | 0.5% |
| 三乙醇胺 | 1% |
| 苯甲醇 | 10% |

| | |
|-------------------|------------|
| 环状糊精 | 1% |
| 蛋氨酸 | 0.01% |
| 重组人 α 型干扰素 | 80 万国际单位/克 |
| 水 | 补足 100% |

取水，加入苯甲醇，溶解后加入卡波沫，溶解后，加入三乙醇胺，中和，形成凝胶。加入环状糊精、蛋氨酸，混匀后加入重组人 α 型干扰素，混合均匀，灌装于推注器中。

实施例 9：

| 成份 | 含量（重量%） |
|-------------------|-------------|
| 卡波沫 980 | 0.4% |
| 三乙醇胺 | 1% |
| 苯甲醇 | 10% |
| 吐温-80 | 1% |
| 蛋氨酸 | 0.01% |
| 重组人 α 型干扰素 | 180 万国际单位/克 |
| 水 | 补足 100% |

取水，加入苯甲醇，溶解后加入卡波沫，溶解后，加入三乙醇胺，中和，形成凝胶。加入吐温-80、蛋氨酸，混匀后加入重组人 α 型干扰素，混合均匀，灌装于推注器中。